

Acciones calciotrópicas de la hormona paratiroidea y del sistema endocrino de la vitamina D

Euclides Avila,* David Barrera,* Lorenza Díaz*

* Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Calciotropic actions of parathyroid hormone and vitamin D-endocrine system

ABSTRACT

Parathyroid hormone (PTH) and 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25-(OH)₂D] participate in systemic regulation of calcium homeostasis through endocrine effects mediated via the specific receptors PTHR1 and VDR, expressed in bone, kidney, intestine and parathyroid glands. In bone, both hormones PTH and 1,25-(OH)₂D promote calcium release into the circulation; however, they also have anabolic effects in this tissue. In kidney, PTH controls 1,25-(OH)₂D synthesis, and together both hormones stimulate calcium reabsorption. The most important calciotropic action of 1,25-(OH)₂D is stimulation of intestinal calcium absorption. In the parathyroid glands, 1,25-(OH)₂D regulates PTH synthesis through a negative feedback mechanism, while modulating the gland growth. Finally, a general overview of the maternal adaptations regarding calcium homeostasis during pregnancy and lactation is presented.

Key words. Intestine. Bone. Kidney. Parathyroid gland. VDR. Calcium. Calcitriol. Pregnancy. Lactation.

INTRODUCCIÓN

El calcio es un elemento de gran importancia en la fisiología humana. Este elemento representa el 52% del contenido mineral corporal y es el nutriente inorgánico más abundante en el organismo. En promedio, el ser humano contiene 1 kg de calcio, del cual 99% está depositado como hidroxapatita en la fase mineral del hueso. El 1% restante se encuentra en el fluido extracelular y en reservas intracelulares. En la sangre, la concentración de calcio total oscila entre 9 y 11 mg/dL, de los cuales el 47.5% se encuentra en forma iónica, 46% se fija a proteínas y el resto circula como diversos complejos de calcio. El

RESUMEN

La hormona paratiroidea (PTH) y la 1,25-dihidroxivitamina D [1,25-(OH)₂D] participan en la regulación sistémica de la homeostasis del calcio mediante efectos endocrinos secundarios a la unión a sus respectivos receptores PTHR1 y VDR en el hueso, el riñón, el intestino y las glándulas paratiroides. En el hueso, ambas hormonas favorecen la liberación de calcio a la circulación; sin embargo, también pueden ejercer efectos anabólicos. En el riñón, la PTH controla la producción de 1,25-(OH)₂D y ambas hormonas incrementan la reabsorción de calcio mediante la regulación de la actividad y la síntesis de la maquinaria de transporte de calcio en los túbulos distales. La principal acción calciotrópica de la 1,25-(OH)₂D es la estimulación de la absorción de calcio en el intestino delgado. En las glándulas paratiroides, la 1,25-(OH)₂D controla la síntesis de la PTH mediante un mecanismo de retroalimentación negativa y funciona como un factor regulador del crecimiento de las glándulas. Finalmente, se presenta un panorama general de las adaptaciones del organismo materno en la homeostasis del calcio durante el embarazo y la lactancia.

Palabras clave. Intestino. Hueso. Riñón. Glándulas paratiroides. VDR. Calcio. Calcitriol. Embarazo. Lactancia.

calcio iónico representa la forma biológicamente activa y constituye la fracción de calcio ultrafiltrable. Dentro de las células, la gran mayoría del calcio se encuentra almacenado en las mitocondrias y en los retículos endoplásmico y sarcoplásmico.

El mantenimiento de la concentración normal de calcio en la sangre es crucial para el organismo, ya que sus desviaciones están asociadas a problemas de salud. El ajuste de la calcemia se lleva a cabo por flujos frecuentes de calcio entre la sangre y otros compartimientos corporales como el hueso, que funciona como un gran reservorio de calcio; el riñón, donde se efectúa la reabsorción del calcio, y el intestino delgado, donde el calcio dietario se absorbe

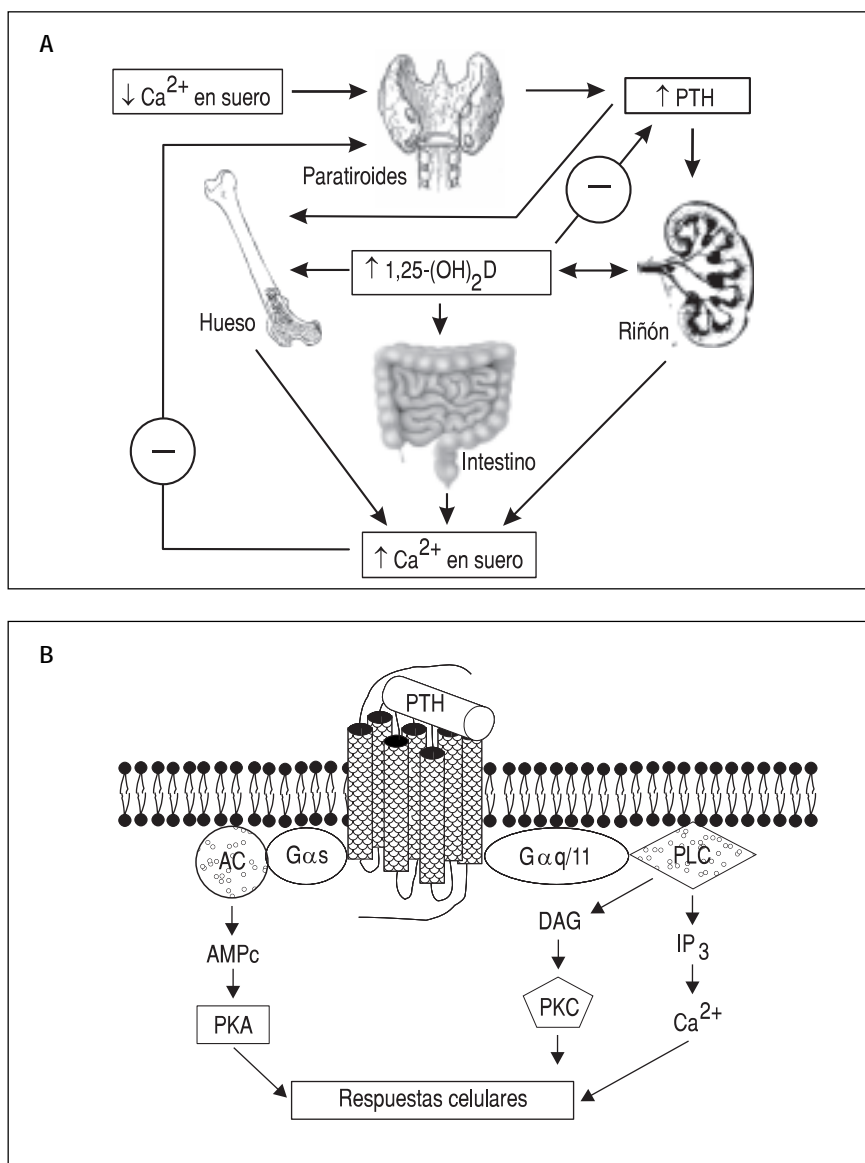


Figura 1. La PTH y el sistema endocrino de la vitamina D en la homeostasis del calcio.

A. Las glándulas paratiroides responden a la baja concentración de calcio en la sangre secretando PTH. Esta hormona estimula la resorción ósea, la reabsorción tubular de calcio y la síntesis de 1,25-(OH)₂D. La principal función endocrina de la 1,25-(OH)₂D es el incremento de la absorción intestinal de calcio. Además, la 1,25-(OH)₂D también favorece la movilización de Ca^{2+} del hueso y estimula la reabsorción de Ca^{2+} en el riñón. Todos estos mecanismos restauran la concentración de calcio en la circulación. **B.** Principales vías de señalización del PTHR1. En ciertos tejidos, el PTHR1 activado estimula solamente a la adenilato ciclasa (AC), efecto mediado por la proteína G estimuladora, G α s, resultando en la formación de AMP cíclico, la activación de la PKA y la estimulación de otros efectores que conducen a las principales respuestas celulares que controlan la homeostasis del calcio. En otras células, las acciones de la PTH están mediadas por la fosfolipasa C (PLC) posterior a la activación de la proteína G α q/11. La activación de la PLC resulta en la formación de diacilglicerol (DAG) y 1,4,5-trifosfato de inositol (IP₃); segundos mensajeros que permiten la activación de la PKC, la liberación de Ca^{2+} de reservas intracelulares y finalmente respuestas celulares.

(Figura 1A). La ingestión diaria promedio de calcio es de 1 g; sin embargo, puesto que el calcio se absorbe pobremente, sólo el 35% (350 mg/día) se encuentra biodisponible y el calcio restante es eliminado con las heces. Tomando en cuenta lo anterior, el 23% (230 mg/día) del calcio consumido diariamente se excreta en la orina.¹

Las variaciones de la función intestinal, ósea y renal necesarias para la homeostasis del calcio son controladas por los efectos concertados de la hormona paratiroidea (PTH) y la 1,25-dihidroxit vitamina D [1,25-(OH)₂D], el metabolito activo de la vitamina D. La calcitonina contribuye de manera importante en la homeostasis del calcio únicamente en la lactancia.² En términos generales, la PTH es

la hormona involucrada en la regulación minuto a minuto del calcio ionizado en el fluido extracelular mientras que la 1,25-(OH)₂D controla el balance del calcio en el organismo día a día.³ Los efectos biológicos de la 1,25-(OH)₂D son el resultado de la acción coordinada de proteínas transportadoras, hidroxilasas mitocondriales, receptores nucleares y proteínas efectoras en distintos órganos que conforman el sistema endocrino de la vitamina D.⁴ Esta revisión se enfoca en el conocimiento reciente de los efectos de la PTH y la 1,25-(OH)₂D en los órganos clásicos que participan en la homeostasis del calcio. Adicionalmente, se presentan las adaptaciones del metabolismo del calcio durante el embarazo y la lactancia.

LA PTH

En los mamíferos, la PTH es el regulador más importante de la homeostasis del calcio.³ La PTH se produce en las glándulas paratiroides como una pre-pro-hormona de 115 aminoácidos. En el retículo endoplásmico se eliminan los 25 aminoácidos del extremo amino terminal y la pro-PTH resultante se transfiere al aparato de Golgi, lugar donde endopeptidasas hidrolizan el hexapéptido remanente de la prosequencia. La PTH madura de 84 aminoácidos PTH(1-84) se empaqueta en gránulos de secreción que pueden ser de dos tipos: aquellos que contienen solamente a la PTH(1-84) y otros que incluyen a las catepsinas B y H junto con la PTH(1-84).⁵ El metabolismo y la secreción de la PTH a la circulación depende de la concentración extracelular de calcio ionizado, la cual es monitoreada permanentemente por el receptor sensor de calcio localizado en las glándulas paratiroides.⁶ Cuando la concentración de calcio es baja, el receptor sensor de calcio permite la síntesis y la liberación de la PTH(1-84).⁷ En cambio, con alta concentración de calcio se activa el receptor sensor de calcio, lo cual favorece la liberación de calcio de las reservas intracelulares y se inhibe la secreción de la PTH(1-84). Asimismo, la alta concentración intracelular de calcio activa a las catepsinas presentes en los gránulos de secreción, las cuales hidrolizan el extremo amino terminal de la PTH(1-84).⁵ Es claro entonces que los cambios en la concentración extracelular de calcio no sólo regulan la secreción de la PTH(1-84) por las glándulas paratiroides, sino que también modulan la abundancia relativa de varias formas moleculares de la PTH en la circulación.

Las acciones calciotrópicas de la PTH(1-84), así como las del péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP), están mediadas por la activación de un receptor común de 7 dominios transmembrana acoplado a proteínas G llamado PTHR1.⁸ El PTHrP es un factor paracrino que tiene importantes papeles fisiológicos que incluyen la morfogénesis del tejido mamario, la regulación del metabolismo óseo y el transporte de calcio desde la circulación materna hacia el feto y hacia la leche durante la lactancia.⁵ El PTHrP comparte similitud en su secuencia de aminoácidos con el dominio amino terminal de la PTH(1-84), el cual es el responsable de la homeostasis del calcio.⁸ En efecto, el PTHrP, la PTH(1-84) y el análogo sintético PTH(1-34) son capaces de unirse con alta afinidad al PTHR1. El PTHR1 activado por la PTH(1-84) utiliza distintas vías de señalización intracelular; sin embargo, las

acciones calciotrópicas más relevantes se llevan a cabo a través de la generación de AMP cíclico y la activación de la proteína cinasa A (PKA) (Figura 1B).⁵ Algunos fragmentos proteolíticos del extremo amino de la PTH(1-84) como la PTH(7-84), impiden la formación de AMP cíclico y favorecen la internalización del PTHR1, resultando en la atenuación de los efectos calciotrópicos de la PTH(1-84).⁹ Estas observaciones son interesantes dado que los fragmentos PTH(7-84) circulan en la sangre periférica y se incrementan en las enfermedades terminales del riñón, lo cual podría explicar la resistencia a la PTH en la falla renal a través de la internalización y actividad deficiente del receptor PTHR1.⁵

El papel central del PTHR1 en la homeostasis del calcio se ilustra por algunas patologías que perturbaban la función normal de este receptor. Entre ellas destacan la condrodisplasia letal tipo Blomstrand y la condrodisplasia metafisaria tipo Jansen, ocasionadas por inactivación o activación permanente del PTHR1, respectivamente.⁸ Es por ello factible que ciertas patologías asociadas con trastornos de la homeostasis del calcio y del esqueleto sean tratadas con intervenciones farmacológicas dirigidas hacia el PTHR1. A este respecto, la activación pulsátil del PTHR1 debido a la administración intermitente de PTH(1-34) tiene efectos benéficos en la osteoporosis debido a acciones anabólicas en el hueso.¹⁰ Por otra parte, el hiperparatiroidismo y la hipercalcemia humoral maligna ocasionada por la elevada secreción de PTHrP, podrían ser tratados eficazmente con antagonistas o agonistas inversos del PTHR1.⁸

La estimulación del PTHR1 por la PTH pone en marcha varias acciones encaminadas a normalizar la calcemia, tales como: 1) mayor resorción ósea, 2) mayor reabsorción renal y 3) mayor absorción intestinal de calcio. Además, en el riñón la PTH regula la expresión de la 25-hidroxivitamina D 1 α -hidroxilasa (1 α -hidroxilasa), la enzima crítica de la síntesis de la 1,25-(OH)₂D.¹¹

EL SISTEMA ENDOCRINO DE LA VITAMINA D

El término vitamina D se usa para describir colectivamente al ergocalciferol (vitamina D₂) y al colecalciferol (vitamina D₃). La vitamina D₂ se obtiene de la dieta, mientras que la principal fuente de vitamina D₃ es la fotosíntesis endógena a partir del 7-dehidrocolesterol. Ambas formas de la vitamina D son biológicamente inertes y requieren de procesos metabólicos en el hígado y el riñón para convertirse

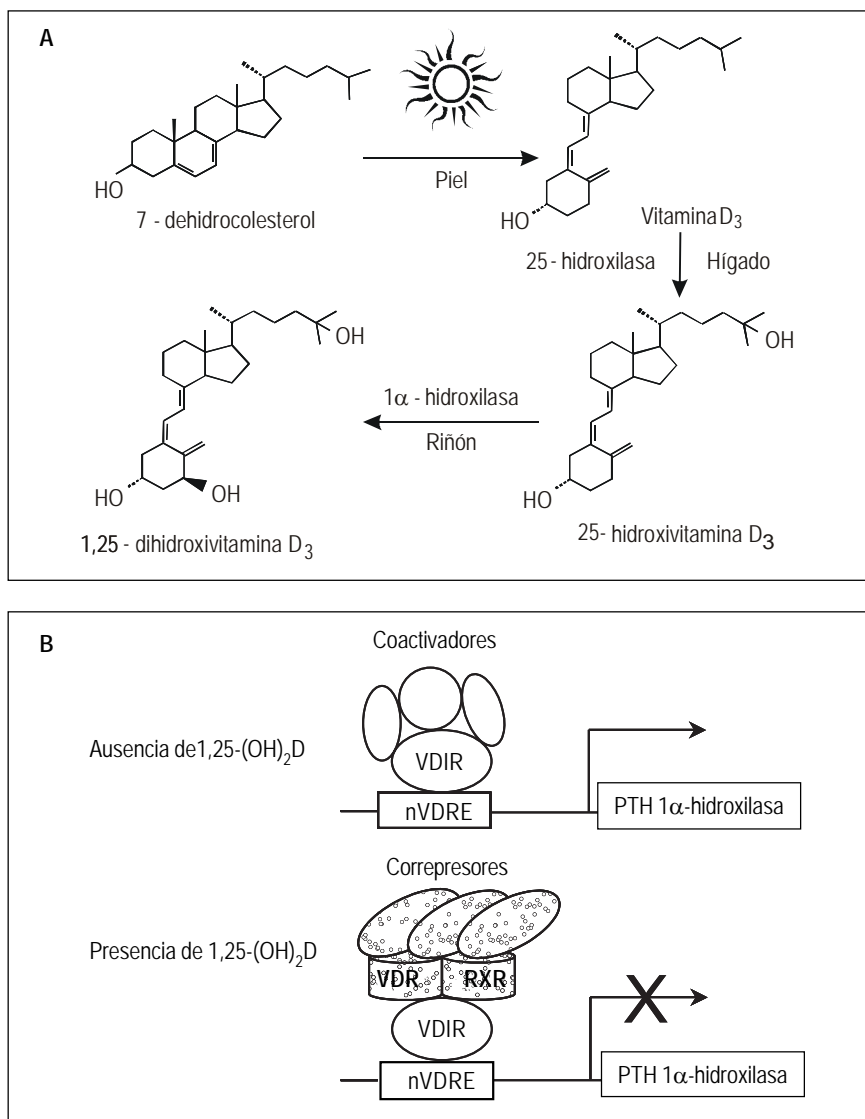


Figura 2. Síntesis de 1,25-(OH)₂D₃. **A.** Por efecto de la luz solar, el 7-dehidrocolesterol presente en la piel se transforma en vitamina D₃. En el hígado, la 25-hidroxilasa convierte a la vitamina D₃ en 25-hidroxivitamina D₃, el metabolito de la vitamina D más abundante en la circulación. La activación final ocurre en el riñón, donde la 1α-hidroxilasa sintetiza la 1,25-(OH)₂D₃, el metabolito con actividad hormonal. **B.** Mecanismo de represión de la síntesis de la 1α-hidroxilasa y de la PTH por la 1,25-(OH)₂D. Los promotores de los genes de la 1α-hidroxilasa y la PTH contienen elementos de respuesta negativos para la 1,25-(OH)₂D (nVDRE), a los cuales se une el factor llamado VDR. En ausencia de 1,25-(OH)₂D el VDR recluta a proteínas coactivadoras que facilitan el inicio de la transcripción. En presencia de 1,25-(OH)₂D, este secosteroide se une a su receptor, el cual en forma dimérica con el RXR se acopla con VDR y los coactivadores son desplazados. En su lugar se reclutan una serie de correpresores que bloquean la transcripción de ambos genes.

en moléculas bioactivas (Figura 2A). La vitamina D es llevada al hígado por la proteína transportadora de vitamina D (DBP), donde se hidroxila enzimáticamente en la posición 25 y se forma 25-hidroxivitamina D (25OHD), el metabolito de la vitamina D más abundante en la circulación y cuya concentración oscila entre 10 y 50 ng/mL.¹ La 25OHD es transportada al riñón por la DBP y en los túbulos proximales el complejo 25OHD-DBP es reconocido por un receptor membranar inespecífico llamado megalina, la cual favorece la endocitosis del complejo.¹² Una vez dentro de las células, la DBP se degrada en los lisosomas y la 25OHD entra en las mitocondrias donde es convertido a 1,25-(OH)₂D por la 1α-hidroxilasa. La 1,25-(OH)₂D circula en la sangre en concentraciones que oscilan entre 15-60 pg/mL.¹¹ Se considera

que la 1,25-(OH)₂D es la forma hormonal activa de la vitamina D¹³ en virtud de que se une al receptor de la vitamina D (VDR) con alta afinidad (Kd = 1 x 10⁻¹⁰ M) en comparación con las menores afinidades de unión de otros metabolitos de la vitamina D; y debido a que la 1,25-(OH)₂D se encuentra libre en contraste con su precursor, que se encuentra casi totalmente secuestrado por la DBP.¹³

Por otra parte, el VDR es un factor de transcripción dependiente de la 1,25-(OH)₂D que pertenece a la superfamilia de receptores para hormonas esteroideas.¹³ El VDR es un regulador transcripcional que facilita o impide el ensamblaje de la maquinaria general de la transcripción por la RNA polimerasa II.¹⁴ El VDR actúa sobre los genes regulados por la 1,25-(OH)₂D como un heterodímero con el receptor X

para retinoides (RXR). Los genes que se inducen por la 1,25-(OH)₂D contienen en sus promotores secuencias cortas conocidas como elementos positivos de respuesta a la vitamina D (VDREs), los cuales son el sitio de interacción del heterodímero VDR-RXR.¹⁴ Recientemente se ha caracterizado un segundo tipo de secuencias que funcionan en genes reprimidos por la 1,25-(OH)₂D a través del complejo ternario VDR, RXR y un nuevo factor de transcripción llamado VDIR (Figura 2B).^{15,16} De manera global, la 1,25-(OH)₂D dispara la activación o la represión de la transcripción a través del remodelamiento local de la cromatina en los genes regulados por esta hormona.¹⁴

La 1,25-(OH)₂D es una molécula crucial en la homeostasis del calcio. Baste señalar que las mutaciones inactivantes en los genes de la 1 α -hidroxilasa y del VDR son responsables del raquitismo tipo I y tipo II, respectivamente, en los que se presentan profundas alteraciones en el metabolismo del calcio.¹³

EFFECTOS DE LA PTH Y LA 1,25-(OH)₂D EN EL HUESO

El incremento sostenido de la PTH favorece la movilización de calcio y fósforo del hueso a través de la estimulación de la diferenciación de los osteoclastos.³ Este proceso es indirecto y depende de la unión de la PTH al PTHR1 presente en los osteoblastos. Tanto la PTH como la 1,25-(OH)₂D aumentan la expresión del ligando activador del receptor NF- κ B (RANKL) en los osteoblastos.^{17,18} La unión de RANKL a su receptor RANK presente en los preosteoclastos promueve su diferenciación a osteoclastos activos. Además, la 1,25-(OH)₂D incrementa la osteoclastogénesis al inhibir la expresión de la osteoprotegerina, un receptor soluble del osteoblasto que compete con RANK por la unión de RANKL.¹⁹ De esta forma, la PTH y la 1,25-(OH)₂D aumentan la calcemia al incrementar los osteoclastos activos en el hueso.

De manera paradójica, la administración pulsátil de la PTH resulta en la formación del hueso al fomentar la actividad y la vida del osteoblasto.¹⁰ Este efecto anabólico es la base para el uso clínico de la PTH(1-34) en el tratamiento de la osteoporosis. La PTH(1-34) administrada de manera pulsátil incrementa la densidad mineral ósea en modelos animales y en pacientes con osteoporosis y también reduce la incidencia de las fracturas al mejorar la arquitectura ósea.²⁰ La PTH ha sido aprobada para su uso en EE.UU. en mujeres y hombres con alto riesgo de fractura, como los que han tenido fractu-

ras previas debidas a la osteoporosis o aquellos en los que han fracasado otros regímenes terapéuticos. El tratamiento con la PTH debe ser reservado a pacientes con alto riesgo debido a la necesidad de una inyección subcutánea diaria, al costo elevado y debido a que no se conoce el margen de seguridad del tratamiento a largo plazo.²⁰ Una alternativa terapéutica para obtener los efectos benéficos de la PTH en la osteoporosis es la inducción de la secreción intermitente de la PTH endógena bloqueando al receptor sensor de calcio con compuestos antagonistas de este receptor conocidos como calcilíticos.²¹

Por su parte, la 1,25-(OH)₂D es esencial para el desarrollo y el mantenimiento del esqueleto, ya que su deficiencia provoca raquitismo en los jóvenes y osteomalacia en los adultos.²² En personas mayores a 50 años, en las que la deficiencia de vitamina D es frecuente por la menor síntesis cutánea,²³ la administración de 1,25-(OH)₂D incrementa la densidad mineral del hueso y en combinación con la suplementación con calcio disminuye la incidencia de fracturas de cadera.²⁴ Parte de los efectos benéficos de la 1,25-(OH)₂D en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica se atribuyen a la normalización de la absorción intestinal de calcio.²⁵

En los últimos años se han utilizado extensivamente ratones con diversas ablaciones genéticas con la finalidad de explorar la función y la regulación de las proteínas clave de la homeostasis del calcio. Por ejemplo, los ratones carentes de 1 α -hidroxilasa y del VDR presentan hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario de manera similar a lo observado en el raquitismo tipo I y II, respectivamente.²⁶⁻²⁸ Estos animales presentan volumen óseo elevado y aumento del número de osteoblastos y dichas anomalías se corrigen al alimentar a estos ratones con dietas ricas en calcio.^{29,30} De igual manera, los ratones carentes de 1 α -hidroxilasa tratados con 1,25-(OH)₂D normalizan su función ósea, indicando que la 1,25-(OH)₂D tiene un papel anabólico en el hueso *in vivo*.³¹ En particular, la placa de crecimiento ósea requiere la acción coordinada del calcio y la 1,25-(OH)₂D para su adecuado desarrollo.²⁵ La administración de 1,25-(OH)₂D en ratones con doble ablación genética de la 1 α -hidroxilasa y la PTH normaliza la concentración sanguínea de calcio a través del aumento en la absorción intestinal del calcio y mediante la mayor reabsorción renal de calcio, sin movilizar el calcio depositado en el hueso.³² Estos resultados refuerzan el concepto de que la 1,25-(OH)₂D es un agente anabólico para el hueso.

EFFECTOS DE LA PTH Y LA 1,25-(OH)₂D EN EL RIÑÓN

La PTH actúa en el riñón regulando tres procesos relacionados con el metabolismo mineral: 1) bloqueando la reabsorción del fosfato, 2) incrementando la reabsorción de calcio y 3) favoreciendo la síntesis de 1,25-(OH)₂D.

La PTH contribuye a la homeostasis del fosfato al inhibir la actividad y la expresión de los transportadores de este nutriente en las membranas vellosas de los túbulos proximales.³ Con respecto a la reabsorción del calcio en el riñón, aproximadamente 80% de este ión se reabsorbe en el túbulo proximal y en la parte ascendente del asa de Henle mediante transporte pasivo independiente de la PTH. El ajuste fino de la excreción de calcio se lleva a cabo principalmente en el túbulo distal por transporte activo dependiente de la PTH, donde se reabsorbe 20% del calcio filtrado.¹ La reabsorción activa de calcio en las células del túbulo distal se lleva a cabo en los siguientes pasos: a) entrada del calcio en el lado apical mediante el canal selectivo TRPV5, b) unión del calcio a la calbindina D28K, la cual traslada el calcio hacia el lado basolateral, y c) liberación del calcio hacia la circulación sanguínea por acción conjunta del intercambiador Na⁺/Ca²⁺ (NCX1) y la ATPasa de la membrana plasmática PMCA1b³³ (Figura 3).

El PTHR1 se expresa en diferentes sitios de la nefrona incluyendo al túbulo distal.⁸ En este segmento, la unión de la PTH al PTHR1 promueve acciones no genómicas destinadas a realizar ajustes inmediatos en la reabsorción tubular de calcio. Adicionalmente, la PTH opera en una escala de tiempo mayor regulando la dinámica del proceso de reabsorción de calcio a través de efectos genómicos.³⁴

El principal efecto rápido de la PTH es la estimulación del transporte transepitelial de calcio por la activación de vías de señalización dependientes de la PKA y de la proteína cinasa C (PKC).^{35,36} En los efectos rápidos de la PTH participa la hiperpolarización de la membrana por el aumento de la permeabilidad al cloruro, la reinserción a la membrana de canales de calcio latentes en vesículas intracelulares y la activación de la bomba de calcio PMCA1b.³⁴

Los efectos a largo plazo de la PTH sobre la reabsorción renal de calcio se han estudiado tanto con intervenciones nutricionales y farmacológicas como con la ablación genética de moléculas críticas en la homeostasis del calcio. En ratas paratiroidectomizadas se observa expresión reducida de TRPV5, calbindina D28K y NCX1 en los túbulos distales.³⁷ Resultados similares se obtuvieron en ratones tratados con un calcimimético, un compuesto que bloquea la secreción de la PTH. Como resultado de la ausencia de la PTH, los animales presentan baja reabsorción renal de calcio y desarrollan hipocalcemia. La administración de PTH en las ratas paratiroidectomizadas corrige la expresión renal de las proteínas de transporte de calcio y normaliza la calcemia.³⁷ Por otro lado, los ratones con ablación genética para el receptor sensor de calcio presentan hiperparatiroidismo e hipercalcemia y sobreexpresión de TRPV5 en el riñón.³⁸ En cultivos celulares de túbulos conectores tratados con PTH, aumenta la expresión de TRPV5, calbindina D28K, NCX1 y PMCA1b.³⁷ Estas observaciones en conjunto demuestran que la PTH incrementa la reabsorción renal de calcio a largo plazo a través de la expresión coordinada de la maquinaria de transporte de calcio en el túbulo distal.

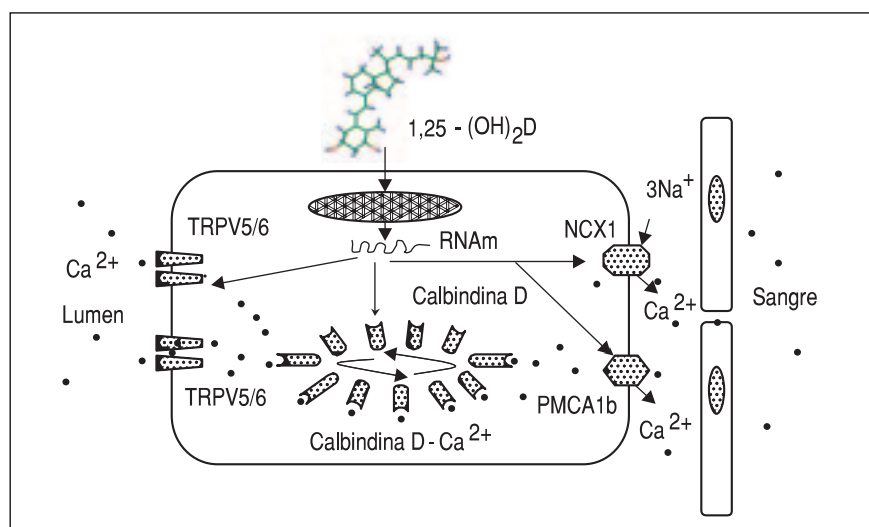


Figura 3. Mecanismo de transporte epitelial de calcio (*) en el intestino y el riñón. El canal TRPV5 es la principal vía de entrada del calcio en el epitelio renal, mientras que TRPV6 actúa predominantemente en el intestino. Dentro de las células epiteliales, el calcio unido a la calbindina D difunde hacia la membrana basolateral y es extruido por la PMCA1b (ATPasa de la membrana plasmática) y por NCX1 (intercambiador Na⁺/Ca²⁺). La 1,25-(OH)₂D estimula el transporte de Ca²⁺ incrementando la expresión de los canales de calcio TRPV5/6, de la calbindina D, la PMCA1b y NCX1.

Otro de los efectos de la PTH en el riñón es la regulación de la síntesis de la $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ en los túbulos proximales. La producción de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ en el riñón depende del balance de calcio en el organismo.¹³ Cuando el calcio es suficiente, la actividad de la 1α -hidroxilasa es mínima debido a la baja concentración de PTH en la circulación. Bajo estas circunstancias, el promotor del gen de la 1α -hidroxilasa se encuentra bajo represión transcripcional de manera independiente de la $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$.¹⁵ Sin embargo, cuando el calcio es insuficiente, la PTH incrementa la actividad y la expresión de la 1α -hidroxilasa para producir $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ y así asegurar una mayor absorción de calcio en el tracto gastrointestinal.⁴ La síntesis *de novo* de la 1α -hidroxilasa por efecto de la PTH se lleva a cabo mediante un mecanismo dependiente de AMP cíclico y del VDR.¹⁵ Es interesante destacar que elevadas concentraciones de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ inhiben la expresión del gen de la 1α -hidroxilasa a través de efectos en el promotor que son mediados por el VDR (Figura 2B).¹⁵ Por el contrario, la $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ es un inductor muy potente de la $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ 24-hidroxilasa (24-hidroxilasa), la enzima mitocondrial que cataboliza a la $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$.¹³ Los túbulos proximales ofrecen un microambiente permisivo para la síntesis de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ debido a la baja expresión de la 24-hidroxilasa y del VDR. La PTH reduce la expresión de la 24-hidroxilasa aún en presencia de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$, a través de reducir la estabilidad de los transcritos de esta enzima.³⁹

Además de participar en el circuito que controla su propia síntesis, la $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$, a semejanza de la PTH, también presenta efectos reguladores sobre la reabsorción de calcio. Las ratas deficientes en vitamina D desarrollan hipocalcemia originada por la baja expresión renal de TRPV5.⁴⁰ Los ratones con ablación genética de la 1α -hidroxilasa presentan hiperparatiroidismo, anormalidades óseas e hipocalcemia severa ocasionada por la baja reabsorción de calcio secundaria a la menor expresión de TRPV5, calbindina D28K y NCX1.^{26,41} Estos ratones corrigen estos defectos tras la administración de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$.⁴¹ Por lo tanto, la $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ es un factor de importancia capital en la regulación concertada de las proteínas de transporte renal de calcio y para el mantenimiento del balance normal de este elemento.

Recientemente se describió que TRPV5 es el factor limitante del transporte activo de calcio en los túbulos distales renales.³⁴ La entrada de calcio a través de TRPV5 está controlada a varios niveles: a) la expresión génica de este canal se regula por hormonas calciotrópicas como la PTH y la $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$, b) la

regulación de la actividad del canal por el calcio intracelular a través de retroalimentación negativa, c) el control del tráfico de vesículas hacia la membrana plasmática por fluctuaciones en el pH del microambiente y d) por modificaciones a la estructura del canal presente en la membrana plasmática.⁴² Con respecto a este último punto, la hormona urinaria antienvjecimiento klotho posee actividad de β -glucoronidasa sobre TRPV5.⁴³ La desglicosilación del dominio extracelular de TRPV5 por efecto de klotho estabiliza el canal sobre la membrana prolongando su actividad y tiempo de vida media.⁴³ Esta información destaca a TRPV5 como el blanco crítico en la regulación hormonal de la reabsorción tubular de calcio.

Por otro lado, la inactivación genética de TRPV5 en ratones provoca alta excreción renal de calcio causada por la reabsorción defectuosa de este ión.⁴⁴ Sin embargo, en estos animales no se desarrolla hipocalcemia debido a la entrada en operación de un mecanismo compensatorio dependiente de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$.⁴⁵ La alta concentración de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ en estos animales favorece la utilización de las reservas de calcio en el hueso, pero sobre todo, incrementa la absorción intestinal de calcio a través de la mayor expresión de las proteínas de transporte de calcio en el intestino.⁴⁵ Este hallazgo indica que una fuga renal de calcio debida a la ausencia de TRPV5 dispara un mecanismo de rescate que resulta en el incremento neto de la absorción de calcio dependiente de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$.

Es interesante señalar que en los riñones de los ratones mutantes nulos para TRPV5, se observa expresión baja de la calbindina D28K y NCX1, a pesar de que existe alta concentración de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ en la circulación de estos animales.³⁴ La conclusión de estos resultados es que TRPV5 participa en la regulación de las proteínas transportadoras de calcio en el riñón de manera independiente de la $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$. Debido a que TRPV5 es la puerta de entrada apical de calcio, es factible que el influjo de calcio a través de TRPV5 determine la expresión de las proteínas de transporte de calcio en el riñón.³⁴ Esta hipótesis fue recientemente investigada utilizando cultivos primarios de ductos colectores corticales y de túbulos conectores de conejo. El tratamiento de estas células con PTH aumenta el transporte transepitelial de calcio e induce la mayor expresión de TRPV5, calbindina D28K y NCX1.³⁷ El bloqueo de la actividad de TRPV5 por el rojo de rutenio elimina el transporte de calcio estimulado por la PTH y suprime la expresión de la calbindina D28K y NCX1.³⁷ Estos ha-

llazgos indican que efectivamente la entrada de calcio a través de TRPV5 también controla la expresión de las proteínas de transporte de calcio. En la actualidad se está explorando el mecanismo molecular que explique la conexión funcional entre el flujo de calcio a través de TRPV5 y la regulación de la transcripción de los genes que codifican para la maquinaria de transporte de calcio en el riñón.

EFFECTOS DE LA PTH Y LA 1,25-(OH)₂D EN EL INTESTINO

La absorción intestinal de calcio involucra dos procesos: uno pasivo que se realiza principalmente en el yeyuno e íleon y por transporte activo en el duodeno y la parte proximal del yeyuno, el cual es responsable de la absorción del 90% del calcio.¹ La PTH participa indirectamente en la absorción intestinal de calcio a través de la 1,25-(OH)₂D. Puesto que la absorción de calcio es poco eficiente, la 1,25-(OH)₂D tiene un efecto estimulador mediado principalmente por respuestas genómicas.⁴⁶ Adicionalmente, la 1,25-(OH)₂D incrementa de manera aguda la absorción de calcio en el intestino, sin embargo, estos efectos no genómicos parecen no tener gran impacto *in vivo* en la absorción global de calcio.¹³

El mecanismo general de la absorción intestinal de calcio es similar al descrito en los túbulos distales del riñón, donde participan canales selectivos para el calcio, calbindinas y proteínas extrusoras de calcio (Figura 3). A diferencia del riñón, en el epitelio intestinal la principal ruta de entrada de calcio es mediada por el canal TRPV6.³³ El papel crítico de TRPV6 en la absorción intestinal de calcio se encuentra ilustrado por el fenotipo del ratón con ablación genética de este canal.⁴⁷ Estos ratones presentan mayor excreción urinaria de calcio y baja densidad mineral ósea; sin embargo, la alteración más importante es la restringida capacidad de absorción de calcio en el intestino.⁴⁷ Este fenotipo se observa aún a pesar del incremento de la PTH y la 1,25-(OH)₂D en la sangre de estos animales.

La entrada del calcio a las células epiteliales del intestino constituye el paso limitante de la absorción del calcio y es dependiente de 1,25-(OH)₂D.⁴⁷ El análisis con microarreglos de DNA ha mostrado que TRPV6 es uno de los genes con mayor respuesta transcripcional a la 1,25-(OH)₂D.⁴⁸ Tanto TRPV6 como TRPV5 incrementan su expresión en el intestino de ratones suplementados con vitamina D y la síntesis de ambos canales se encuentra severamente comprometida en los ratones con ablación genética del VDR.⁴⁶ Interesantemente, algunos análogos de la

1,25-(OH)₂D con reducida acción calcémica son pobres activadores de la expresión de los canales TRPV6 y TRPV5.³³

Por otro lado, el envejecimiento está asociado con alteraciones en la homeostasis del calcio, lo cual predispone a las personas mayores al hiperparatiroidismo y a la osteoporosis. La absorción intestinal de calcio disminuye con la edad, probablemente como consecuencia de la menor expresión de TRPV6 y TRPV5.⁴⁹ Recientemente se demostró en ratones que la alta expresión del VDR en el duodeno protege a la maquinaria de absorción de calcio contra la pérdida de la función dependiente de la edad.⁵⁰ No obstante, se observó que la expresión duodenal de TRPV6 y del VDR no depende de 1,25-(OH)₂D en las mujeres mayores, lo cual puede explicar la menor absorción fraccional de calcio en mujeres posmenopáusicas.⁵¹

La 1,25-(OH)₂D controla además la síntesis de otras proteínas duodenales que participan en la absorción de calcio, como las calbindinas, NCX1 y la ATPasa PMCA1b.³³ Durante décadas se consideró que la calbindina D9K era la acarreadora intracelular de calcio en el epitelio intestinal. Recientemente se obtuvo un ratón con ablación genética de la calbindina D9K y se demostró que este animal no presenta ninguna alteración de la homeostasis del calcio.⁵² Esta evidencia indica que la calbindina D9K no se requiere para la absorción de calcio dependiente de la 1,25-(OH)₂D y plantea la interrogante acerca de la identidad del transportador intracelular de calcio en las microvellosidades intestinales.

EFFECTOS DE LA PTH Y LA 1,25-(OH)₂D EN LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES

Como se mencionó anteriormente, las glándulas paratiroides juegan un papel vital en el mantenimiento de la calcemia a través de su capacidad para monitorear permanentemente la concentración extracelular de calcio por el receptor sensor de calcio y por sus efectos endocrinos mediados por la PTH.⁶ No se han descrito acciones biológicas de la PTH en las glándulas paratiroides. Sin embargo, la 1,25-(OH)₂D secretada por el riñón ejerce efectos calciotrópicos en estas glándulas, principalmente controlando la síntesis de la PTH y el receptor sensor de calcio.¹¹

La 1,25-(OH)₂D incrementa la expresión del receptor sensor de calcio a través de 2 VDREs presentes en la región promotora del gen.⁴⁸ Por el contrario, la 1,25-(OH)₂D suprime la síntesis *de novo* de la PTH mediante represión transcripcional dependiente del VDR de manera similar a lo que se

observa en el gen de la 1α -hidroxilasa de los túbulos proximales (Figura 2B).¹⁶ La represión de la síntesis de la PTH ocurre cuando la concentración de calcio en el medio extracelular es normal.⁵ Aunque las glándulas paratiroides pueden producir $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ para efectos autocrinos,⁵³ las acciones reguladoras sobre los genes del receptor sensor de calcio y de la PTH se lleva a cabo por la $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ sintetizada en el riñón y transportada hasta las glándulas paratiroides por la circulación sistémica.⁴

Por otro lado, los ratones con ablación genética de la 1α -hidroxilasa y el VDR alimentados con dietas ricas en calcio corrigen el hiperparatiroidismo,^{29,30} lo cual indica que además de la $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$, el calcio participa en la supresión de la síntesis y liberación de la PTH. Estas observaciones señalan que la síntesis y liberación de la PTH en las glándulas paratiroides depende de la cooperación funcional entre el calcio y la $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$.⁵⁴

Adicionalmente, la deficiencia de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ causa hiperplasia de las glándulas paratiroides e hiperparatiroidismo secundario mientras que la administración de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ evita la hiperplasia de las glándulas paratiroides observada en ciertas patologías renales.^{4,13} Interesantemente, la normalización de la calcemia en los ratones mutantes nulos para la 1α -hidroxilasa no suprime la hiperplasia de las glándulas paratiroides.³¹ Los mecanismos por los cuales la $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ detiene el crecimiento de las glándulas paratiroides incluyen: a) inhibición de la síntesis y la actividad del factor de crecimiento transformante α y del receptor para el factor de crecimiento epidérmico, los cuales conforman el circuito regulador que dispara la mitosis y b) mayor biodisponibilidad de inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas, los cuales son potentes supresores de la proliferación celular.²² Es interesante que la alta ingesta de calcio en ratones mutantes nulos para el VDR detiene el crecimiento de las glándulas paratiroides.²⁹ Debido a que en este modelo se incrementa la concentración de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$, es probable que los efectos sobre el crecimiento de las glándulas paratiroides sean debidos a acciones directas del calcio o a efectos de la $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ independientes del VDR.²²

EL CALCIO EN EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Durante eventos reproductivos la homeostasis de calcio muestra ajustes radicales, ya que la placenta y las glándulas mamarias son órganos que transportan cantidades considerables de calcio fuera del organismo materno. La gran demanda de calcio en el

embarazo responde a la necesidad de mineralizar el esqueleto fetal, el cual llega a acumular 30 g de este elemento a término. Aproximadamente 80% de esta cantidad se transfiere hacia el feto durante el tercer trimestre del embarazo a razón de 250-300 mg/día.⁵⁵ En la circulación materna el calcio ionizado permanece constante, el PTHrP aumenta progresivamente durante el embarazo, mientras que la PTH disminuye moderadamente durante el primer trimestre pero alcanza cifras normales al término.⁵⁵ La $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ en la sangre materna se incrementa al doble de sus valores normales durante el primer trimestre del embarazo hasta el término, aun sin concentraciones altas de PTH.⁵⁶ La principal adaptación materna para proveer los requerimientos fetales de calcio requiere de la $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ elevada para aumentar la capacidad de absorción del calcio de la dieta a partir de la semana 12 de gestación. Los riñones maternos son la principal fuente de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ probablemente debido al efecto estimulador del PTHrP sobre la 1α -hidroxilasa renal.⁵⁷ No obstante, la $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ producida por la placenta y la decidua es otra fuente importante para regular procesos clave del embarazo como la implantación y aceptación del aloinjerto fetal mediante efectos autocrinos y paracrinos independientes del calcio.^{58,59}

Cabe mencionar que la preeclampsia es una patología hipertensiva del embarazo asociada con alteraciones del metabolismo del calcio, como hipocalciuria y baja producción de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$.¹ No se conoce si el riñón disminuye la producción de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ en la preeclampsia; sin embargo, nuestro grupo ha descrito que las células placentarias tienen capacidad restringida de síntesis de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ en esta patología.⁶⁰ Recientemente se demostró que la suplementación de mujeres embarazadas con calcio durante todo el embarazo no previene la preeclampsia pero reduce su severidad y la mortalidad materna y neonatal.⁶¹

Por otra parte, la lactancia causa la pérdida diaria de aproximadamente 280-400 mg de calcio por día.⁵⁵ La lactancia se caracteriza por los siguientes ajustes en la circulación materna: a) concentración normal de fosfato, calcio ionizado y $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$, b) baja concentración de PTH y estradiol y c) elevada concentración de prolactina, calcitonina y PTHrP.⁵⁶ La hiperprolactinemia durante la lactancia suprime la síntesis de estradiol en los ovarios y estimula la producción de PTHrP en las glándulas mamarias, lo cual incrementa la resorción ósea. En efecto, la mayoría del calcio transferido a la leche proviene del esqueleto materno, el cual se desmineraliza rápidamente durante la lactancia. Las mujeres pierden hasta 10% del contenido mineral trabecular durante

seis meses de lactancia.⁵⁷ La calcitonina protege el esqueleto materno de la desmineralización excesiva mediante la inhibición de la actividad de los osteoclastos, bloqueando la liberación de la prolactina o suprimiendo la síntesis de PTHrP en el tejido mamario.² De manera interesante, tras el destete la densidad mineral se incrementa a razón de 0.5-2% al mes, retornando a los valores normales en un período de tres a seis meses.⁵⁷

CONSIDERACIONES FINALES

Hasta finales de los ochenta, se consideraba que la 1,25-(OH)₂D poseía acciones biológicas exclusivamente relacionadas con el metabolismo del calcio. Este concepto ha cambiado y actualmente se considera a la 1,25-(OH)₂D como el modulador central de un sistema hormonal que controla funciones tan diversas como la modulación de la respuesta inmune, la regulación del ciclo celular y el control de la secreción hormonal.¹¹ En términos generales, estos efectos no relacionados con la homeostasis del calcio son producto de la acción paracrina o autocrina de la 1,25-(OH)₂D producida extrarrenalmente, cuya regulación es independiente del calcio.

Un gran número de estudios han revelado que la deficiencia de vitamina D es común alrededor del mundo.²³ Los factores principales que predisponen a la deficiencia de vitamina D son la falta de exposición a la luz solar y el uso de bloqueadores solares. La deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo para el desarrollo de algunos tipos de cáncer, de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, hipertensión y diabetes.²³ En virtud de sus propiedades antiproliferativas y prodifereciantes, se ha utilizado a la 1,25-(OH)₂D como tratamiento para la psoriasis.¹³ Sin embargo, los potentes efectos calcémicos de la 1,25-(OH)₂D han limitado su uso con fines terapéuticos. Desde hace años se ha desarrollado una serie de análogos sintéticos de la 1,25-(OH)₂D que funcionan como agonistas o antagonistas del VDR pero que poseen menores efectos calcémicos que la 1,25-(OH)₂D. Algunos de estos análogos se usan para el tratamiento de pacientes con hiperparatiroidismo secundario a la insuficiencia renal en virtud de que pueden suprimir la síntesis de la PTH y la hiperplasia de las glándulas paratiroides.⁶² Sin embargo, este tratamiento no es efectivo en pacientes sometidos a diálisis que presentan hiperparatiroidismo secundario prolongado e hiperplasia nodular debido probablemente a la baja expresión del receptor sensor de calcio y del VDR en las glándulas paratiroides.⁵⁴

CONCLUSIONES

El sistema endocrino de la vitamina D es esencial en la interacción entre el riñón, el hueso, el intestino y las glándulas paratiroides, que en conjunto mantienen la concentración extracelular de calcio en límites estrechos. De manera general, la calcemia es regulada por la acción secuencial de tres primeros mensajeros. El primero de ellos es el calcio, que modula la actividad del receptor sensor de calcio. La segunda hormona que se secreta en respuesta a la hipocalcemia es la PTH, la cual posee numerosos efectos calciotrópicos a corto y largo plazo en el riñón y el hueso. La 1,25-(OH)₂D es la tercera hormona reguladora de la calcemia cuyos efectos calciotrópicos se llevan a cabo por varios mecanismos. La 1,25-(OH)₂D induce la síntesis de las proteínas que participan en el transporte activo de calcio en el intestino. La PTH y la 1,25-(OH)₂D son los mediadores de la movilización de calcio en el hueso en situaciones de deficiencia nutricional de este elemento. Además, la reabsorción de calcio en los túbulos distales es modulada positivamente por la PTH y la 1,25-(OH)₂D. Otro efecto importante de la 1,25-(OH)₂D es la retroalimentación negativa de la síntesis y la secreción de la PTH en las glándulas paratiroides. Los efectos calciotrópicos de la 1,25-(OH)₂D son ejercidos principalmente a través del control de la expresión de genes blanco dependientes del VDR. Sin embargo, se han descrito efectos calciotrópicos de la 1,25-(OH)₂D en el intestino debidos a acciones no genómicas. Finalmente, la 1,25-(OH)₂D es capaz de regular la proliferación celular en las glándulas paratiroides a través de efectos sobre el ciclo celular que son independientes del metabolismo del calcio. Todas estas observaciones ilustran la versatilidad funcional de la 1,25-(OH)₂D en el organismo y destacan la importancia que el sistema endocrino de la vitamina D tiene sobre la salud.

REFERENCIAS

1. Halhali A, Díaz L, Ávila E, Larrea F. Calcio, fósforo y vitamina D. En: Tovar AR (eds.). Los micronutrientes. Aspectos teóricos y prácticos. México: Fundación Mexicana para la Salud; 2006, p. 111-31.
2. Woodrow JP, Sharpe CJ, Fudge NJ, Hoff AO, Gagel RF, Kovacs CS. Calcitonin plays a critical role in regulating skeletal mineral metabolism during lactation. *Endocrinology* 2006; 147: 4010-21.
3. Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. *J Endocrinol* 2005; 187: 311-25.
4. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1689S-96S.
5. Friedman PA, Goodman WG. PTH(1-84)/PTH(7-84): a balance of power. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F975-F84.

6. Breitwieser GE. Calcium sensing receptors and calcium oscillations: calcium as a first messenger. *Curr Top Dev Biol* 2006; 73: 85-114.
7. Moallem E, Kilav R, Silver J, Naveh-Manly T. RNA-Protein binding and post-transcriptional regulation of parathyroid hormone gene expression by calcium and phosphate. *J Biol Chem* 1998; 273: 5253-9.
8. Gensure RC, Gardella TJ, Juppner H. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide, and their receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328: 666-78.
9. Sneddon WB, Magyar CE, Willick GE, Syme CA, et al. Ligand-selective dissociation of activation and internalization of the parathyroid hormone (PTH) receptor: conditional efficacy of PTH peptide fragments. *Endocrinology* 2004; 145: 2815-23.
10. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-41.
11. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 4-8.
12. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell* 1999; 96: 507-15.
13. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F8-F28.
14. Demay MB. Mechanism of vitamin D receptor action. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068: 204-13.
15. Murayama A, Kim MS, Yanagisawa J, Takeyama K, Kato S. Transrepression by a liganded nuclear receptor via a bHLH activator through co-regulator switching. *EMBO J* 2004; 23: 1598-608.
16. Kim MS, Fujiki R, Murayama A, Kitagawa H, et al. 1 α ,25(OH)2D3-induced transrepression by vitamin D receptor through E-box-type elements in the human parathyroid hormone gene promoter. *Mol Endocrinol* 2007; 21: 334-42.
17. Kitazawa R, Kitazawa S. Vitamin D3 augments osteoclastogenesis via vitamin D-responsive element of mouse RANKL gene promoter. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 650-5.
18. Ma YL, Cain RL, Halladay DL, Yang X, Zeng Q, et al. Catabolic effects of continuous human PTH (1-38) in vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. *Endocrinology* 2001; 142: 4047-54.
19. Kondo T, Kitazawa R, Maeda S, Kitazawa S. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 rapidly regulates the mouse osteoprotegerin gene through dual pathways. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1411-9.
20. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, Zhou H, et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1846-53.
21. Gowen M, Stroup GB, Dodds RA, James IE, et al. Antagonizing the parathyroid calcium receptor stimulates parathyroid hormone secretion and bone formation in osteopenic rats. *J Clin Invest* 2000; 105: 1595-604.
22. Christakos S, Dhawan P, Shen Q, Peng X, Benn B, Zhong Y. New insights into the mechanisms involved in the pleiotropic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068: 194-203.
23. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-72.
24. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1415-23.
25. Riggs BL. Role of the vitamin D-endocrine system in the pathophysiology of postmenopausal osteoporosis. *J Cell Biochem* 2003; 88: 209-15.
26. Dardenne O, Prud'homme J, Arabian A, Glorieux FH, St-Arnaud R. Targeted inactivation of the 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase gene (CYP27B1) creates an animal model of pseudovitamin D-deficiency rickets. *Endocrinology* 2001; 142: 3135-41.
27. Panda DK, Miao D, Tremblay ML, Sirois J, Farookhi R, Hendy GN, Goltzman D. Targeted ablation of the 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase enzyme: evidence for skeletal, reproductive, and immune dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 7498-503.
28. Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y, Takeda S, et al. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nat Genet* 1997; 16: 391-6.
29. Li YC, Amling M, Pirro AE, Priemel M, et al. Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets, and osteomalacia, but not alopecia in vitamin D receptor-ablated mice. *Endocrinology* 1998; 139: 4391-6.
30. Dardenne O, Prud'homme J, Glorieux FH, St-Arnaud R. Rescue of the phenotype of CYP27B1 (1 α -hydroxylase)-deficient mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 327-30.
31. Panda DK, Miao D, Bolivar I, Li J, Huo R, Hendy GN, Goltzman D. Inactivation of the 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase and vitamin D receptor demonstrates independent and interdependent effects of calcium and vitamin D on skeletal and mineral homeostasis. *J Biol Chem* 2004; 279: 16754-66.
32. Xue Y, Karaplis AC, Hendy GN, Goltzman D, Miao D. Exogenous 1,25-dihydroxyvitamin D3 exerts a skeletal anabolic effect and improves mineral ion homeostasis in mice that are homozygous for both the 1 α -hydroxylase and parathyroid hormone null alleles. *Endocrinology* 2006; 147: 4801-10.
33. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 2005; 85: 373-422.
34. Lambers TT, Bindels RJ, Hoenderop JG. Coordinated control of renal Ca2+ handling. *Kidney Int* 2006; 69: 650-4.
35. Lau K, Bourdeau JE. Evidence for cAMP-dependent protein kinase in mediating the parathyroid hormone-stimulated rise in cytosolic free calcium in rabbit connecting tubules. *J Biol Chem* 1989; 264: 4028-32.
36. Hoenderop JG, De Pont JJ, Bindels RJ, Willems PH. Hormone-stimulated Ca2+ reabsorption in rabbit kidney cortical collecting system is cAMP-independent and involves a phorbol ester-insensitive PKC isotype. *Kidney Int* 1999; 55: 225-33.
37. van Abel M, Hoenderop JG, van der Kemp AW, et al. Coordinated control of renal Ca2+ transport proteins by parathyroid hormone. *Kidney Int* 2005; 68: 1708-21.
38. Kos CH, Karaplis AC, Peng JB, Hediger MA, et al. The calcium-sensing receptor is required for normal calcium homeostasis independent of parathyroid hormone. *J Clin Invest* 2003; 111: 1021-8.
39. Zierold C, Mings JA, DeLuca HF. Parathyroid hormone regulates 25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxylase mRNA by altering its stability. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 13572-6.
40. Hoenderop JG, Muller D, Van Der Kemp AW, et al. Calcitriol controls the epithelial calcium channel in kidney. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1342-9.
41. Hoenderop JG, Dardenne O, Van Abel M, et al. Modulation of renal Ca2+ transport protein genes by dietary Ca2+ and 1,25-di-

- hydroxyvitamin D3 in 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase knockout mice. *FASEB J* 2002; 16: 1398-406.
42. Mensenkamp AR, Hoenderop JG, Bindels RJ. TRPV5, the gateway to Ca²⁺ homeostasis. *Handb Exp Pharmacol* 2007; 179: 207-20.
 43. Chang Q, Hoefs S, van der Kemp AW, Topala CN, Bindels RJ, Hoenderop JG. The β -glucuronidase klotho hydrolyzes and activates the TRPV5 channel. *Science* 2005; 310: 490-3.
 44. Hoenderop JG, van Leeuwen JP, van der Eerden BC, Kersten FF, et al. Renal Ca²⁺ wasting, hyperabsorption, and reduced bone thickness in mice lacking TRPV5. *J Clin Invest* 2003; 112: 1906-14.
 45. Renkema KY, Nijenhuis T, van der Eerden BC, et al. Hypervitaminosis D mediates compensatory Ca²⁺ hyperabsorption in TRPV5 knockout mice. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3188-95.
 46. van Cromphaut SJ, Dewerchin M, Hoenderop JG, et al. Duodenal calcium absorption in vitamin D receptor-knockout mice: functional and molecular aspects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 13324-9.
 47. Bianco SD, Peng JB, Takanaga H, Suzuki Y, et al. Marked disturbance of calcium homeostasis in mice with targeted disruption of the Trpv6 calcium channel gene. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 274-85.
 48. Wang TT, Tavera-Mendoza LE, Laperriere D, et al. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 2685-95.
 49. van Abel M, Huybers S, Hoenderop JG, van der Kemp AW, van Leeuwen JP, Bindels RJ. Age-dependent alterations in Ca²⁺ homeostasis: role of TRPV5 and TRPV6. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: F1177-F1183.
 50. Marks HD, Fleet JC, Peleg S. Transgenic expression of the human vitamin D receptor (hVDR) in the duodenum of VDR-null mice attenuates the age-dependent decline in calcium absorption. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 513-6.
 51. Walters JR, Balesaria S, Chavele KM, Taylor V, et al. Calcium channel TRPV6 expression in human duodenum: different relationships to the vitamin D system and aging in men and women. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1770-7.
 52. Kutuzova GD, Akhter S, Christakos S, Vanhooke J, Kimmel-Jehan C, Deluca HF. Calbindin D9k knockout mice are indistinguishable from wild-type mice in phenotype and serum calcium level. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 12377-81.
 53. Segersten U, Correa P, Hewison M, Hellman P, et al. 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase expression in normal and pathological parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2967-72.
 54. Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F253-F264.
 55. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev* 1997; 18: 832-72.
 56. Weisman Y. Maternal, fetal and neonatal vitamin D and calcium metabolism during pregnancy and lactation. *Endocr Rev* 2003; 6: 34-49.
 57. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism during pregnancy and lactation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005; 10: 105-18.
 58. Diaz L, Sanchez I, Avila E, Halhali A, Vilchis F, Larrea F. Identification of a 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase gene transcription product in cultures of human syncytiotrophoblast cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2543-9.
 59. Barrera D, Avila E, Hernandez G, Halhali A, et al. Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 529-32.
 60. Diaz L, Arranz C, Avila E, Halhali A, Vilchis F, Larrea F. Expression and activity of 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase are restricted in cultures of human syncytiotrophoblast cells from preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3876-82.
 61. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 639-49.
 62. Brown AJ, Slatopolsky E. Drug insight: vitamin D analogs in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 134-44.

Reimpresos:

Dr. Euclides Avila

Departamento de Biología de la Reproducción.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga No. 15, Tlalpan
14000 México, D.F.
Tel.: 5573-1160, Fax: 5655-9859
Correo electrónico: euclides@quetzal.innsz.mx

Recibido el 8 de agosto de 2006.
Aceptado el 6 de junio de 2007.